

**U.PORTO**



FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICO-DENTÁRIO  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

## Estudo do osso próprio do nariz em ultrassonografia pré-natal e alterações genéticas com manifestações orofaciais

Maria João Piteira Catita

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Paula Vaz  
Co-Orientador: Dr. Francisco Valente  
Co-Orientadora: Prof. Dra. Maria João Ponçes

Porto  
2012

*“Estudo do osso próprio do nariz em  
ultrassonografia pré-natal e  
alterações genéticas com  
manifestações orofaciais”*

*Maria João Piteira Catita*

Aluna de Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Endereço: [mimd07168@hotmail.com](mailto:mimd07168@hotmail.com)

Orientadora: Prof. Dra. Paula Vaz

Co-orientador: Dr. Francisco Valente

Co-orientadora: Prof. Dra. Maria João Ponces

Porto, 2012

*“Estudo do osso próprio do nariz em ultrassonografia pré-natal e alterações genéticas com manifestações orofaciais”*

*Investigar é certamente não provar as certezas já existentes. Talvez sim, procurar ou fazer tentativa de provocar novas diretrizes ou verdades. É, assim, possível alterar protocolos já definidos, melhorando-os ou modificando-os e na sequência definir novas condutas, procedimentos, diagnósticos e terapêuticas. Assim, beneficia-se a saúde pública sempre em cumprimento do dever ético e da legis artis.*

*A Medicina Previsível apoia-se nos protocolos estabelecidos reguladores e previsores das técnicas dos prognósticos e dos custos. A investigação assenta na experiência, a qual fortalece a sabedoria e, nesta simbiose, o empenho gera criatividade, sugerindo novos caminhos.*

## **Agradecimentos**



Primeiramente, agradeço às pessoas que tornaram possível todo este projeto, Prof. Paula Vaz na qualidade de orientadora que com a sua boa-disposição, força, competência e profissionalismo tanto me ajudou e agradeço mais uma vez por me ter aceite como sua orientando e me ter proporcionado todo este projeto. Ao Dr. Francisco Valente e Prof. Maria João Ponces, na qualidade de co-orientadores, tanto me ensinaram e aconselharam.

Também gostaria de agradecer à Prof. Dra. Ana Cristina Braga pela ajuda prestada no tratamento de dados recolhidos.

Agradeço ao Hospital de Gaia, sobretudo à equipa da Unidade de Diagnóstico Pré-natal que tão bem me recebeu. Tenho para com eles uma gratidão sem limites.

Agradeço à Marta, à Joana, à Nádia e à Gracinda pela paciência, compreensão e companheirismo que demonstraram quando eu mais precisava,

E, por fim, agradeço à minha família e ao meu namorado, Pedro, pelo apoio que me deram e pela demonstração de que tudo era possível nas alturas em tudo parecia impossível.

## Índice

Resumo .....	6
Abstract .....	7
1. Introdução	
1.1. Desenvolvimento embrio-fetal .....	10
1.2. O osso do nariz na estratégia da vigilância na gravidez .....	18
1.3. Objetivos .....	20
2. Material e Métodos .....	21
3. Resultados .....	25
4. Discussão .....	39
5. Conclusão .....	42
6. Referências Bibliográficas .....	45

## **Resumo**

*A avaliação do desenvolvimento fetal é essencial no diagnóstico pré-natal de alterações ocorridas durante a gestação. Na tentativa de se relacionar a existência de síndromes e/ou anomalias congénitas com manifestações orofaciais e a ausência ou hipoplasia do osso próprio do nariz, no período pré-natal, definiu-se para este estudo como principal objectivo determinar a prevalência desta característica numa população de gestantes caucasianas portuguesas.*

*A amostra desta investigação foi composta por 79 gestantes com idade gestacional compreendida entre as 20 semanas e as 20+6 dias. Estas foram divididas em dois grupos: grupo normal (n=71) e grupo com patologia (n=8). A medida do osso nasal foi retirada através das imagens e relatórios obtidos na ultrassonografia pré-natal. Adicionalmente foi recolhida toda a informação do boletim/ ficha clínica de cada grávida.*

*A idade das gestantes apresentou uma média de 31 anos. O osso nasal revelou-se ausente ou hipoplásico no grupo de patologia (B) comparativamente com o grupo normal (A). Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com gestação interrompida e sem gestação interrompida.*

*Conclui-se, então que existe uma relação do osso próprio do nariz com a presença de patologia e a interrupção médica da gravidez.*

*Palavras-Chave: osso nasal, ultrassonografia, cromossomopatias, diagnóstico pré-natal, aneuploidias*

## **Abstract**

*The assessment of fetal development is essential in the prenatal diagnosis of these changes during pregnancy. In an attempt to try to relate the existence of syndromes and/or congenital abnormalities with orofacial manifestations and the absence or hypoplasia of the nasal bone, the prenatal period, it was defined for this study as the main objective to determine the prevalence of this trait in a population of pregnant caucasian portuguese.*

*The sample of this research consisted of 79 pregnant women with gestational ages ranging between 20 and 20+6 weeks. These were divided into two groups: normal group (n = 71) and group with pathology (n = 8). Measurement of nasal bone was removed through the images obtained on prenatal ultrasonography. Furthermore, information was collected throughout the bulletin/clinical record of each gestan.*

*The mean maternal age was 31 years. The nasal bone proved absent or hypoplastic in group pathology (B) compared with the normal group (A). There were significant differences between the groups with and without pregnancy interrupted pregnancy interrupted.*

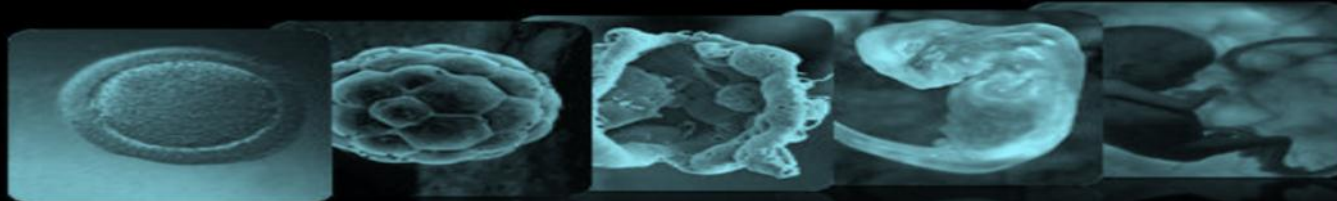
*In conclusion, the nasal bone have a relation with the presence of disease and medical interruption of pregnancy.*

*Key-words: nasal bone, ultrasound, prenatal diagnosis, aneuploidies.*



*“Estudo do osso próprio do nariz em ultrassonografia pré-natal e alterações genéticas com manifestações orofaciais”*

## Capítulo 1 - Introdução

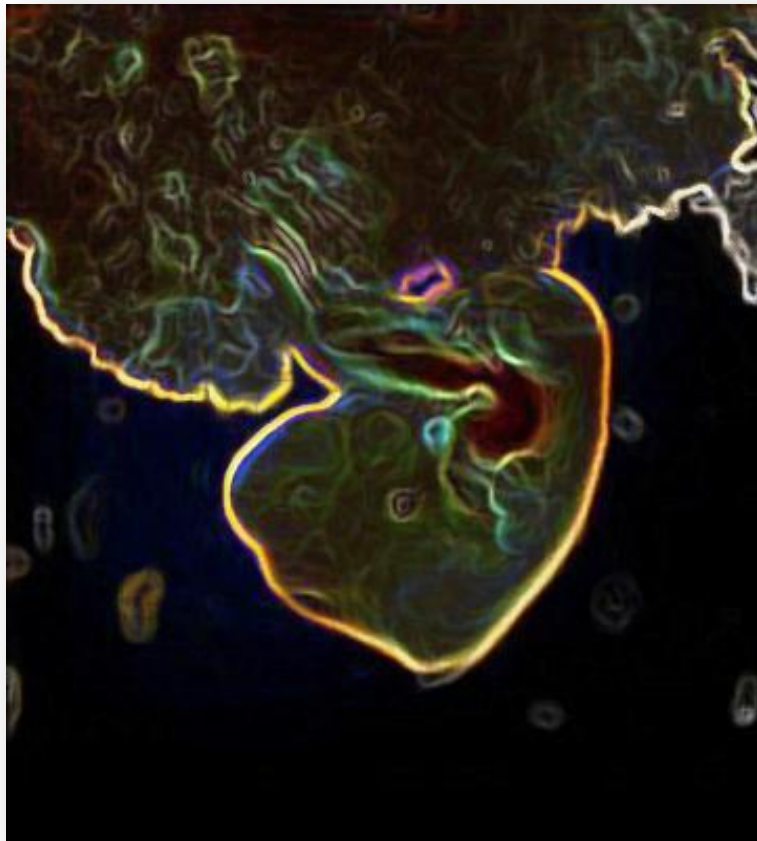


## **1.1. Desenvolvimento Embrio-Fetal**

A revisão dos conhecimentos atuais do desenvolvimento embrio-fetal tornou-se prioridade no contexto deste trabalho.

O desenvolvimento embrio-fetal é um processo de grande complexidade que sofre diversas influências, nomeadamente de factores genéticos, de factores ambientais e de uma combinação destes.[1]

Até à 2ª semana de vida intra-uterina (VI) ocorrem os principais fenómenos da gravidez/gestação: fecundação, nidação, fase de blastocisto e estabelecimento da circulação útero-placentária (figura 1). [1, 2]

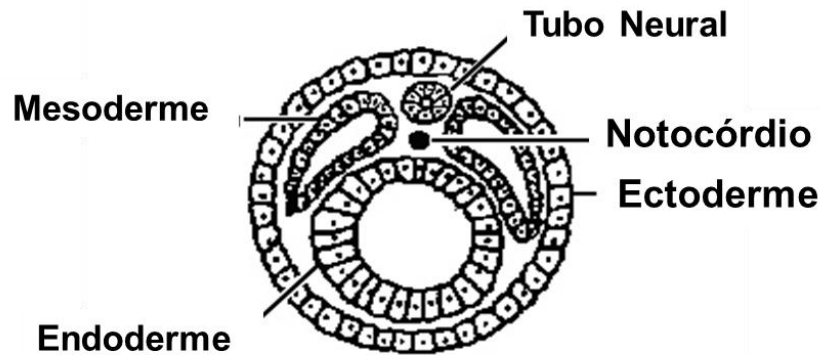


**Figura 1: Circulação útero placentária.**

Fonte: <http://www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/resumos/R0655-1.pdf>.

(sem autorização do autor) (Adaptado).

Entre a 3ª e 8ª semana de gestação decorre o período embrionário. No início deste período ocorre a gastrulação, processo que origina três folhetos germinativos (figura 2): ectoderme, mesoderme e endoderme.[1-3]

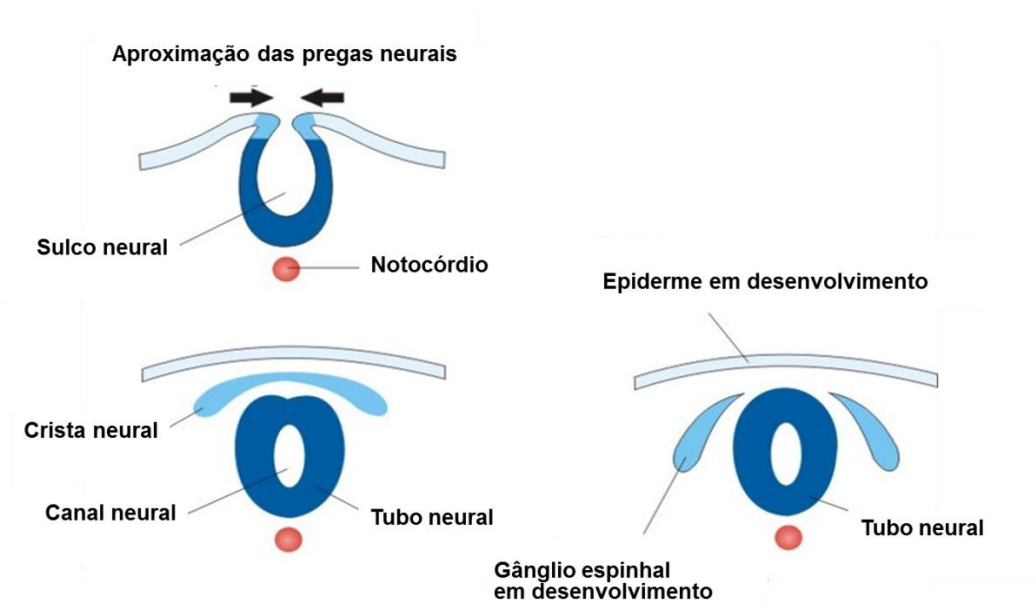


**Figura 2: Esquema dos 3 folhetos germinativos.**

Fonte: [http://professor.bio.br/provas\\_questoes.asp?section=Embriologia&curpage=6](http://professor.bio.br/provas_questoes.asp?section=Embriologia&curpage=6)

(Sem autorização do autor) (Adaptado).

O tubo neural (figura 3), estrutura que constitui o precursor do cérebro e da espinal medula, também é formado na fase inicial do período embrionário e marca o início do desenvolvimento orgânico.[2]



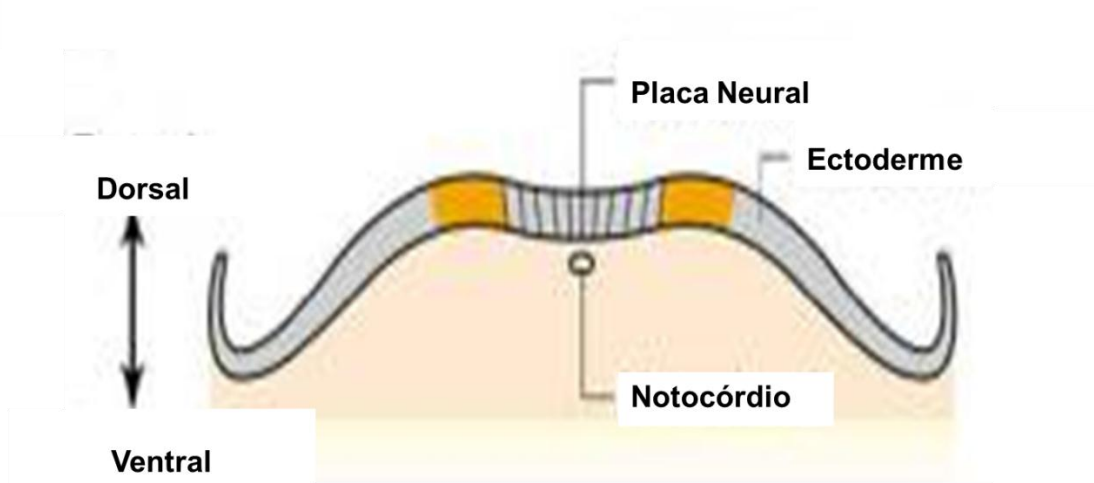
**Figura 3: Formação do tubo neural.**

Fonte: <http://www.forp.usp.br/mef/embriologia/geral.htm>.

(Sem autorização do autor ) (Adaptado).

Os defeitos que envolvem esta estrutura podem promover graves anomalias ao ser humano, constituindo estes a segunda causa mais incapacitante no que diz respeito a defeitos genéticos. Estes defeitos/anomalias podem ter origem em alterações genéticas, nutricionais e/ou ambientais. [2, 4, 5]

A ectoderme possui as células da crista neural, que serão responsáveis pela formação do esqueleto crânio-facial, neurónios para os gânglios cranianos e células da Glia. [1,4]

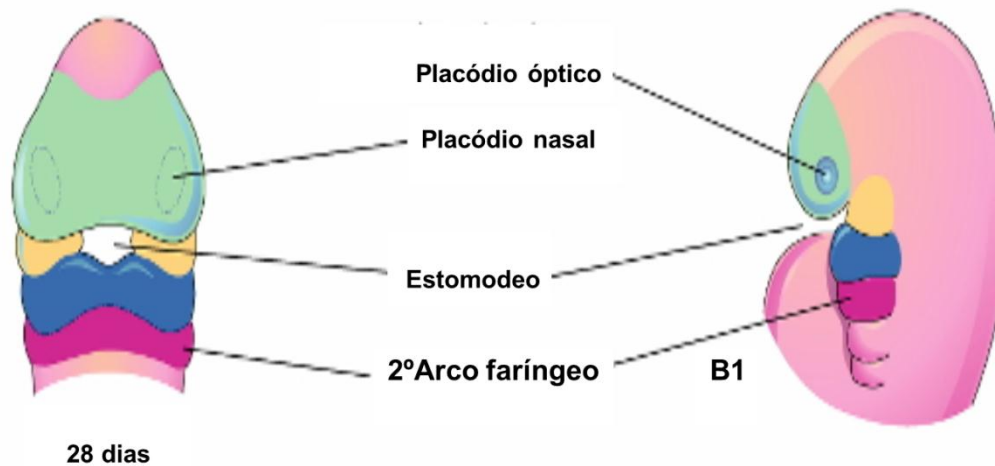


**Figura 4: Esquema da ectoderme.**

Fonte: <http://www.icb.ufmg.br/biq/neuronet/grupoc/gd1grupo3.htm>.

(Sem autorização do autor) (Adaptado).

A mesoderme é o folheto no qual ocorre a diferenciação dos somitos e onde se originarão as células sanguíneas e vasos. A partir da mesoderme, no final da 4ª semana de gestação, surgem as proeminências faciais, nomeadamente a proeminência fronto-nasal de ambos os lados. Estas últimas darão origem aos placódios nasais (figura 5), que invaginam, originando as fossas nasais (figura 5). [1, 6, 7]



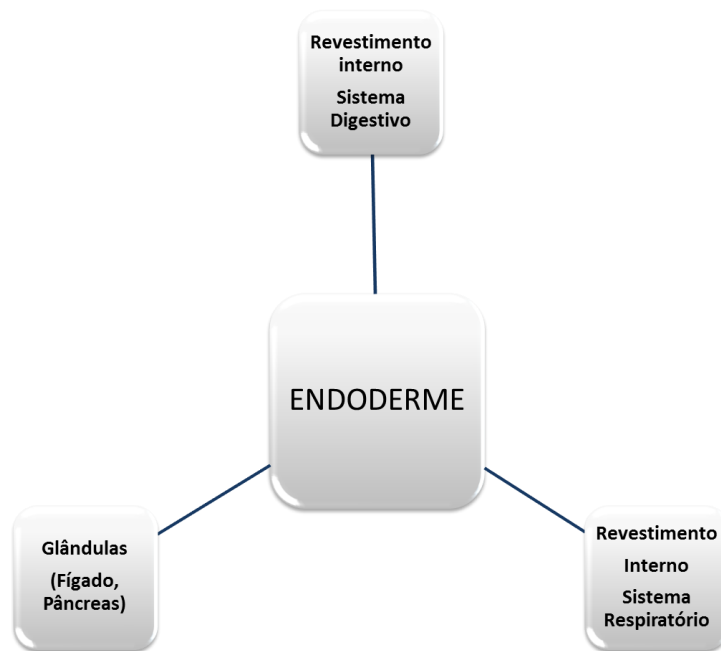
**Figura 5: Esquema dos placódios nasais.**

Fonte: <http://xa.yimg.com/kq/groups/24711543/589140321/name/Aula+2+Face+e+cavidade+bucal.pdf>.

(Sem autorização do autor) (Adaptado).

A endoderme é responsável pela formação do trato gastrointestinal, revestimento epitelial do aparelho respiratório, bexiga, uretra, parênquima da tireóide, paratiróides, fígado, pâncreas, estroma reticular das amígdalas e timo (figura 6). [1, 7]

Entre a 4ª e a 8ª semana de VI verifica-se o aumento do pólo cefálico, formação dos membros, face, orelhas, nariz e olhos.[1] O desenvolvimento da face decorre entre a 4ª e a 10ª semanas de VI, sendo nesta fase em particular, que podem surgir alterações e/ou anomalias da mesma, de que constituem exemplo o não encerramento do lábio com o palato (lábio leporino/fenda orofacial) (figura 7).[7] Este último poderá ser classificado como unilateral ou bilateral.[7] As fendas orofaciais estão geralmente associadas a outros defeitos congénitos, em 30%-50% dos casos, nomeadamente às aneuploidias (trissomias 21, 13 e 18).[8, 9]



**Figura 6: Esquema da derivação da endoderme.**

Fonte: <http://www.biomania.com.br/bio/conteudo.asp?cod=1211>.

(Sem autorização do autor) (Adaptado).



**Figura 7: Feto com desenvolvimento aproximado das 5 semanas com defeito da linha média facial (fenda palatina)**

Fonte: Cortesia da Doutora Rosete Nogueira, Especialista em Anatomia Patológica

Da 8ª semana de VI ao nascimento decorre o período fetal.[10] No período decorrente entre a 9ª e a 12ª semana de gestação, o feto ainda possui pernas curtas, face achatada, olhos muito afastados e pálpebras fundidas (figura 8). Nesta fase, caracteristicamente, os genitais ainda são muito semelhantes.



**Figura 8: Imagem ultrasonográfica de feto com 9 semanas (pálpebras fundidas).**

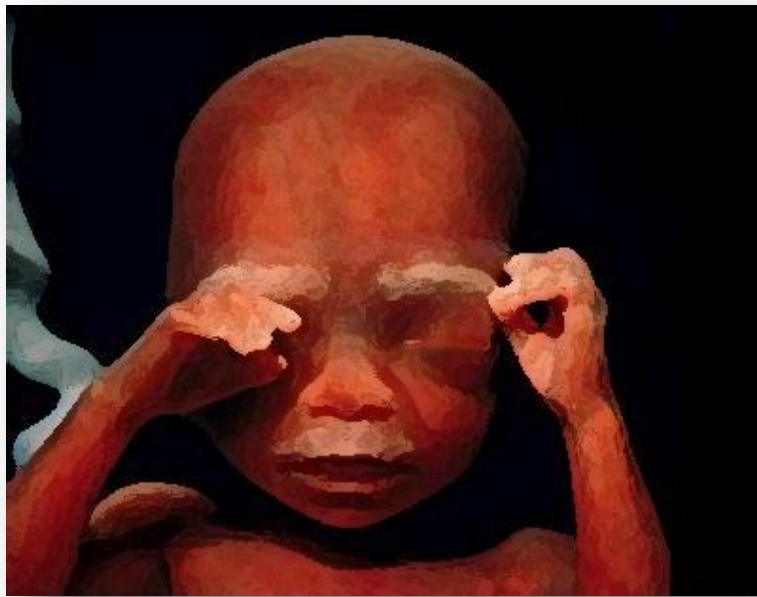
Fonte: Byun T., et al. Timetable of Upper Eyelid Development in Stage Human Embryos and Fetuses. The Anatomical Record, 2011; 294:789-796.

(Sem autorização do autor) (Adaptado).

Na 12ª semana de VI surgem no esqueleto os centros de ossificação primária, sobretudo no crânio e ossos longos, mas as pálpebras continuam fundidas [10]

Entre a 13ª e 19ª semana de gestação o crescimento é muito rápido e já é possível distinguir o sexo do feto, pois houve diferenciação genital externa. [10] Entre a 17ª e 20ª semana de VI os movimentos fetais já são perceptíveis pela progenitora e o feto já possui lanugo (figura 9).[10] Caracteristicamente entre a 20ª e a 29ª semana de VI ocorre um aumento de peso do feto (figura 10). [10]



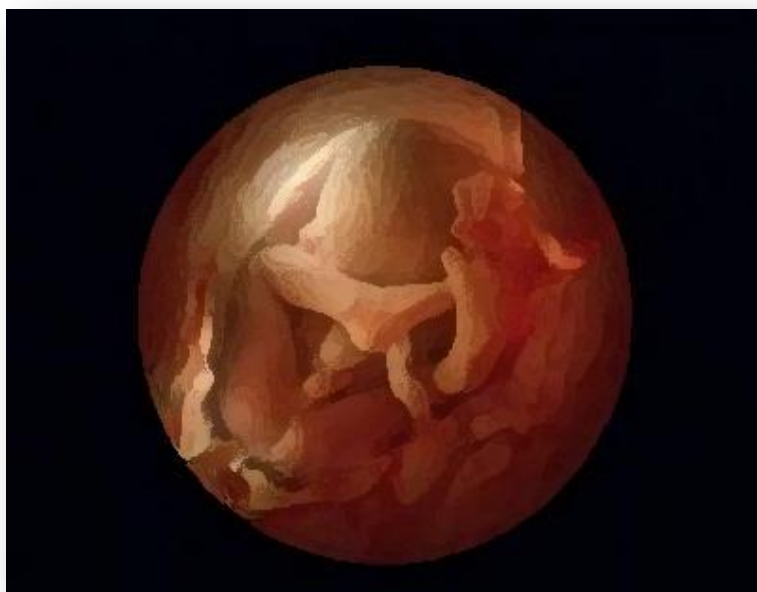


**Figura 9: Imagem ultrassonográfica de feto coberto com lanugo.**

Fonte: <http://mais1clique.blogspot.pt/2011/09/o-fotografo-lennat-nilsson-fez-um.html>.

(Sem autorização do autor) (Adpatado).

Da 30<sup>a</sup> à 34<sup>a</sup> semana de gestação o feto possui pele rosada, lisa e já apresenta o reflexo pupilar. Desta fase até ao termo da gravidez, as alterações fetais relacionam-se apenas com o aumento de tamanho e de peso (figura 10).



**Figura 10: Feto com 36 semanas.**

Fonte: <http://mais1clique.blogspot.pt/2011/09/o-fotografo-lennat-nilsson-fez-um.html>.

(Sem autorização do autor) (Adaptado).

## **1.2. O osso do nariz na estratégia da vigilância na gravidez**

Durante a gestação podem ocorrer diversas anomalias congênitas que se traduzem posteriormente em defeitos estruturais, comportamentais, funcionais, neuromusculares e metabólicos. [1, 2] A avaliação do desenvolvimento fetal constitui por isso uma ferramenta de extrema importância no diagnóstico pré-natal. [1] O diagnóstico pré-natal poderá ser realizado recorrendo-se a diversos meios, essencialmente a ultrassonografia, estudo analítico do soro materno (rastreamento bioquímico e serologias) e técnicas invasivas (biópsia de vilosidades coriônicas e amniocentese).[10] Assim, na estratégia de vigilância da gravidez, inclui-se o rastreio das aneuploidias e malformações fetais do 1º trimestre, entre a 11ª e 13ª semana, obtendo-se o cálculo de risco de aneuploidias com a idade materna, a ecografia de rastreio do 1º trimestre e o rastreio bioquímico. No rastreio ecográfico do 1º trimestre, constituem medidas importantes, o comprimento do feto (CRL) e a translucência da nuca (TN). [11,12] O osso do nariz é um marcador prioritariamente avaliado. O ducto venoso, o ângulo facial, a regurgitação da tricúspide também são importantes. [11] No entanto, para efeitos do cálculo do risco são avaliados o CRL, a TN e o osso próprio do nariz.

No 2º trimestre, o rastreio ecográfico das aneuploidias e malformações fetais faz-se essencialmente com o estudo morfológico fetal, complementado pelo rastreio bioquímico.[11] Na avaliação ecográfica, são considerados marcadores importantes a presença ou ausência do osso próprio do nariz e a sua dimensão e a prega da nuca, entre outros. [11,12] O osso do nariz é avaliado por rotina em todos os exames ecográficos pré-natais. A sua ausência ou hipoplasia está presente em 0,4%-6% dos fetos normais euplóides, sendo no entanto característica das trissomias 21, 18, 13, síndrome de Apert, Cri-du-Chat e Síndrome de Lange, tendo também sido detetado na displasia mesomélica. [13,14,15,16-18] O osso do nariz é um importante marcador ecográfico no 1º e 2º trimestre, sendo neste último mais fidedigno. [14]

No 3º trimestre, o estudo ecográfico centra-se sobretudo no desenvolvimento e crescimento fetais e na detecção de anomalias estruturais secundariamente

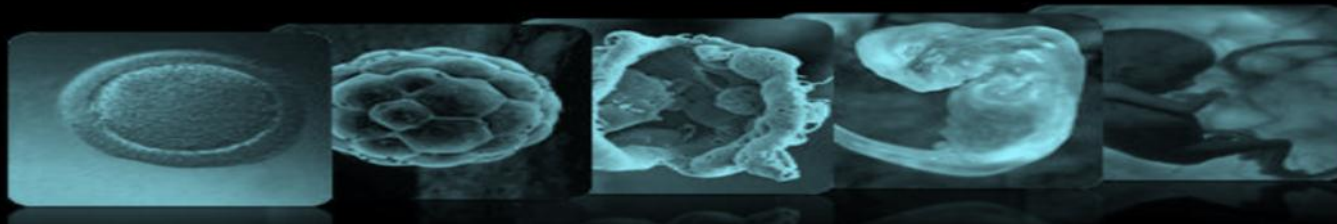
ocorridas. O osso próprio do nariz torna-se cada vez mais facilmente visível pelo seu tamanho e, nesta fase, as variações estão dependentes dos aspetos étnicos, raciais e do potencial desenvolvimento fetal. [13]

### **1.3. Objetivos**

O estudo do osso próprio do nariz em ultrassonografia pré-natal poderá constituir um fator de previsibilidade do crescimento e desenvolvimento craniofacial, não só em casos de aneuploidias e síndromes genéticos, mas também poderá dar constituir uma mais-valia em situações de euploidias.[16]

Numa tentativa de se tentar relacionar a existência de síndromes e anomalias congénitas com manifestações orofaciais e a ausência ou hipoplasia do osso próprio do nariz, no período pré-natal, definiu-se para este estudo como o principal objectivo, determinar a prevalência desta caraterística numa população de gestantes, que se encontraram em idade gestacional entre 20 semanas e 20+6 dias.

## **Capítulo 2 – Material e Métodos**



## **1. Materiais e Métodos**

Este trabalho de investigação clínica foi desenvolvido na Unidade de Diagnóstico Pré-natal do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho E.P.E, coordenada pelo Dr. Francisco Valente. O estudo efectuado foi observacional e retrospectivo, tendo sido colhidos dados clínicos e biográficos referentes a gestantes que ocorreram a esta Unidade no período de 1 de Janeiro de 2009 a 31 de Dezembro de 2011, num total de 1048 grávidas caucasianas portuguesas. Deste universo constituiu-se um grupo A (grupo controlo), escolhido aleatoriamente, de 71 gestantes sem alterações e um grupo B constituído pelas 8 gestantes em que se detectaram alterações morfológicas ou genéticas. Em ambos os grupos a idade gestacional foi de 20 semanas (20+6dias), em gestação unifetal.

A medida do osso do nariz foi avaliada ecograficamente por via transabdominal, num plano midsagital com a avaliação do perfil no alinhamento do pólo cefálico com a coluna). O estudo do osso do nariz fazia parte do rastreio ecográfico pré-natal, não tendo por isso sido efectuado com o único propósito de servir este projeto de investigação.

As ultrassonografias foram realizadas com os ecógrafos GE Voluson E8 (GE Healthcare, SN-D12149), GE Expert (SN-D121150) e Toshiba Aplio (770A, USA).

Os dados recolhidos foram analisados no SPSS Statistics 20.0 ®. A análise descritiva foi usada para avaliação dos resultados obtidos através da pesquisa efectuada e percepção das características da amostra utilizada.

O teste de Mann-Whitney U foi usado para avaliar a existência de alguma relação entre o osso próprio do nariz, diâmetro biparietal e perímetro cefálico e a interrupção médica da gravidez (IMG).

Adicionalmente foram efectuadas pesquisas bibliográficas na base de dados PUBMED (Arquivo digital de literatura biomédica e de ciências da vida do Instituto Nacional da Saúde dos Estados Unidos), OMIM (Online Mendelian

Inheritance in Man, coordenada pelo Instituto de Genética Médica McKusick-Nathans da Universidade de Medicina Johns Hopkins) e ORPHANET (Portal de informação sobre doenças raras coordenado pelo French National Institute of Health and Medical Research).

A pesquisa no serviço Pubmed foi limitada aos últimos dez anos, tendo sido excluídos os estudos cujo idioma não fosse o Inglês, Espanhol, Português e o Francês.

Na pesquisa no serviço Pubmed, relacionada com a avaliação pré-natal ultrasonográfica do osso próprio do nariz e da patologia genética, utilizaram-se as palavras-chave “nasal bone trisomy”, “prenatal diagnosis trisomy”, “aneuploidies”. Obtiveram-se 800 artigos, dos quais foram analisados 12. Adicionalmente foi incluído mais um artigo relacionado com o tema.

Para a pesquisa Pubmed referente à trissomia 21, recorreu-se às palavras-chave “trisomy 21”, “down diagnosis” e “features”. Reportaram-se um total de 236 artigos, dos quais foram analisados 6 artigos.

Quanto à pesquisa relativa à trissomia 13, optou-se pelas palavras-chave “patau syndrome”, “trisomy 13 diagnosis” e “craniofacial features”. Encontrou-se uma globalidade de 299 artigos, dos quais foi seleccionado apenas um.

No estudo da bibliografia internacional presente na base de dados Pubmed referente à trissomia 18, recorreu-se às palavras-chave “Edwards syndrome”, “trisomy 18 diagnosis” e “craniofacial features”. Encontraram-se 1056 artigos, dos quais foi analisado um.

Na pesquisa no serviço Pubmed, relacionada com as displasias mesomélicas, utilizaram-se as palavras-chave “mesomelic dysplasia”, obtiveram-se 59 artigos, dos quais foram analisados 2.

Os limites aplicados às pesquisas na Pubmed não foram válidos para as pesquisas realizadas na base de dados OMIM, pela informação de extrema pertinência contida em alguns artigos com mais de dez anos nesta última base de dados.



Assim, na pesquisa realizada na base de dados OMIM, referente à trissomia 21, recorrendo-se às palavras-chave “trisomy 21”, obtiveram-se 121 artigos e analisou-se 1 artigo de revisão.

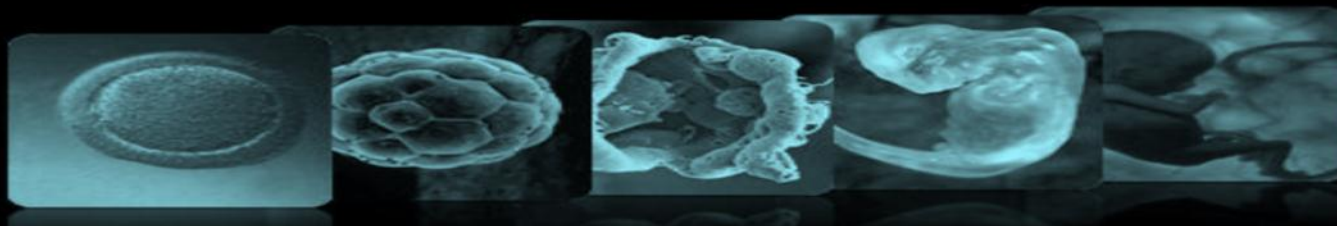
Nesta mesma base de dados, pesquisaram-se também as palavras-chave “trisomy 13”, para o estudo trissomia 13 tendo sido encontrados 123 artigos e destes eleito apenas 1 artigo de revisão.

Para a trissomia 18 realizou-se uma pesquisa OMIM com as palavras-chave “trisomy 18”, tendo sido encontrados numa primeira pesquisa 102 artigos, optando-se por seleccionar apenas 1 artigo.

Na pesquisa OMIM para as displasias mesomélicas utilizaram-se as palavras-chave “mesomelic dysplasia” e obtiveram-se 52 artigos, tendo sido analisado 1 artigo.

Relativamente à base ORPHANET, pesquisou-se através das palavras-chave “mesomelic dysplasia”, “trisomy 13”, “trisomy 18” e “trisomy 21” para confirmação de alguns dados.

### **Capítulo 3 - Resultados**



### 3. Resultados

A média de idades das gestantes foi de 30 anos, tendo sido a idade mínima 16 e a máxima 41 (tabela I).

Através da análise descritiva (tabela I) verificou-se que a média da medida do osso próprio do nariz foi de 5,62 mm, variando entre os 0 mm e os 7,6 mm. (figura 11).

O peso médio dos fetos à nascença foi de 2970 grs, a média do comprimento do fêmur foi de 32,98mm, do perímetro cefálico foi de 175,45 mm, do perímetro abdominal foi de 153,98 mm. Quanto à translucência da nuca, esta apresentou uma média de 1,6mm na amostra (valor de exame ecográfico do 1º trimestre) (tabela I). A prega da nuca apresentou uma média de 4,14 mm, o cerebelo um valor médio de 20,8 mm e o diâmetro biparietal uma média de 47,41mm (tabela I).

Tabela I: Análise descritiva das características avaliadas.

			Statistic	Std. Error
<b>Idade</b>	Mean		30,79	,748
	95% Confidence Interval for Mean	Lower	29,30	
		Bound		
		Upper	32,28	
	Median	Bound		
			31,00	
	Variance		41,927	
	Std. Deviation		6,475	
	Minimum		16	
	Maximum		41	
	Range		25	
<b>Osso próprio do nariz</b>	Mean		5,62911	,132515
	95% Confidence Interval for Mean	Lower	5,36530	
		Bound		
		Upper	5,89293	
	Median	Bound		
			5,80000	
	Variance		1,387	
	Std. Deviation		1,177815	
	Minimum		,000	
	Maximum		7,600	
	Range		7,600	
<b>Peso à nascença</b>	Mean		2,97288	,082835

*“Estudo do osso próprio do nariz em ultrassonografia pré-natal e alterações genéticas com manifestações orofaciais”*

	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2,80745	
		Upper Bound	3,13831	
	Median		3,05500	
	Variance		,453	
	Std. Deviation		,672958	
	Minimum		,680	
	Maximum		4,225	
	Range		3,545	
	Mean		32,927273	,2296289
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	32,469927	
<b>Tamanho do fêmur</b>		Upper Bound	33,384618	
	Median		32,800000	
	Variance		4,060	
	Std. Deviation		2,0149857	
	Minimum		28,8000	
	Maximum		37,4000	
	Range		8,6000	
	Mean		175,447	,9904
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	173,475	
		Upper Bound	177,419	
<b>Perímetro Cefálico</b>	Median		175,100	
	Variance		77,485	
	Std. Deviation		8,8026	
	Minimum		146,0	
	Maximum		199,3	
	Range		53,3	
	Mean		153,98552	1,006652
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	151,98017	
		Upper Bound	155,99088	
	Median		154,00000	
<b>Perímetro ABD</b>			6	8
	Variance		77,015	
	Std. Deviation		8,7757956	
	Minimum		133,4000	

*“Estudo do osso próprio do nariz em ultrassonografia pré-natal e alterações genéticas com manifestações orofaciais”*

<b>Translucência nugal</b>	Maximum		175,3000
	Range		41,9000
	Mean		1,612 ,0643
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,483
		Upper Bound	1,741
	Median		1,600
	Variance		,236
	Std. Deviation		,4855
	Minimum		,8
	Maximum		2,7
	Range		1,9
<b>Prega da nuca</b>	Mean		4,141 ,1842
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3,769
		Upper Bound	4,514
	Median		4,100
	Variance		1,390
	Std. Deviation		1,1792
	Minimum		1,7
	Maximum		8,0
	Range		6,3
<b>Cerebelo</b>	Mean		20,798 ,1273
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	20,544
		Upper Bound	21,053
	Median		20,700
	Variance		,988
	Std. Deviation		,9942
	Minimum		18,8
	Maximum		23,5
	Range		4,7
<b>Diâmetro Biparietal</b>	Mean		47,409 ,3347
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	46,742
		Upper Bound	48,075
	Median		47,700
	Variance		8,851
	Std. Deviation		2,9750

Minimum	37,6
Maximum	53,9
Range	16,3

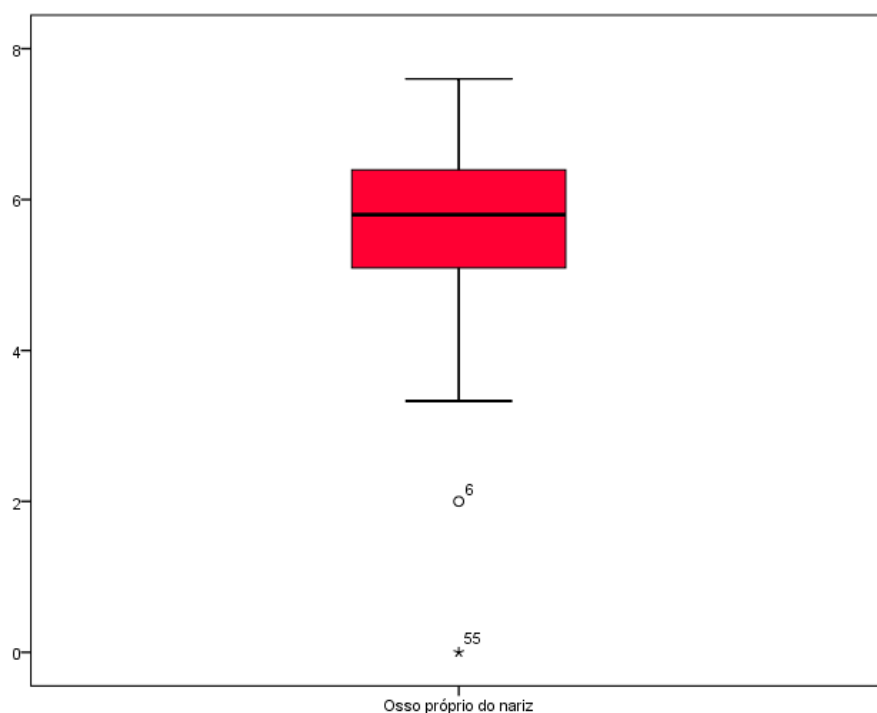


Figura 11: Distribuição das medidas do osso próprio do nariz.

A idade gestacional mais prevalente foi as 20 semanas+2dias. (20,3semanas) (27,8%) (figura 12)

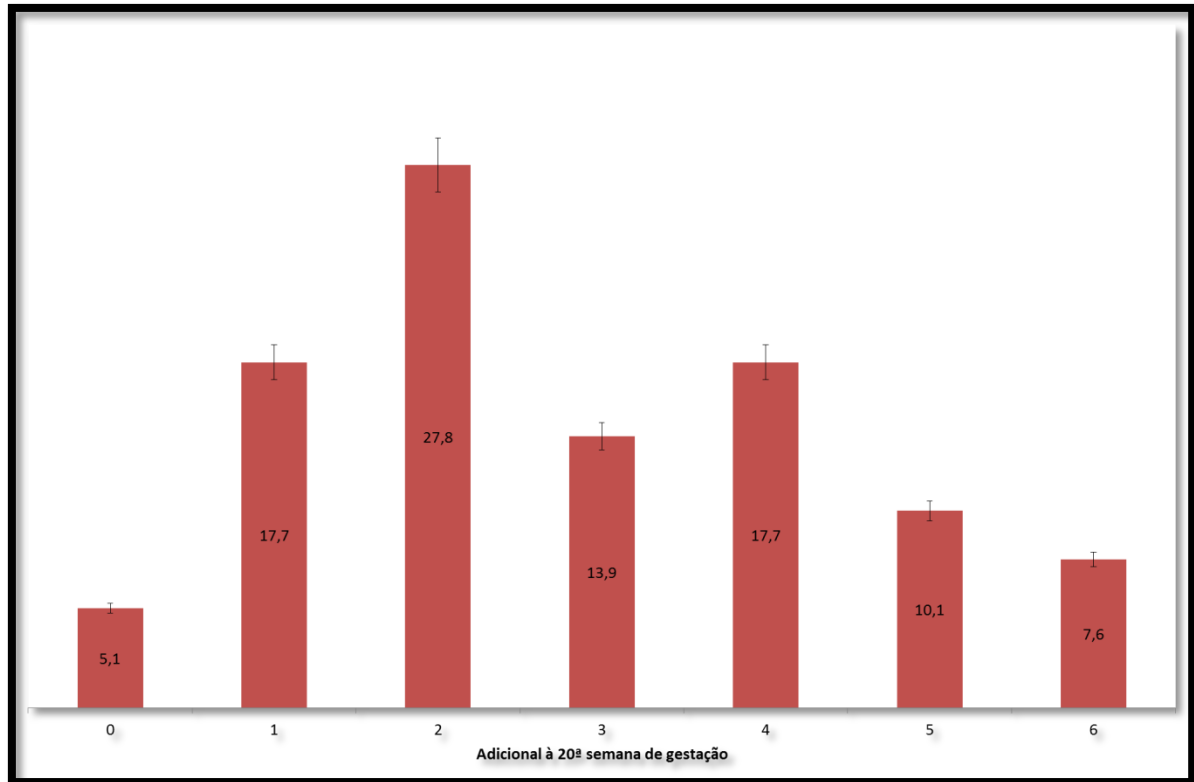


Figura 12: Prevalência de idade gestacional adicional à 20ª semana de gestação.

Verificou-se um risco aumentado para cromossomopatias em 6,3%, com confirmação em 3,8% e falsos positivos em 2,5%. (figura 13).

Foi também possível verificar que 11,5% dos fetos da amostra de gestantes, seleccionada, apresentavam malformações (figura 14)

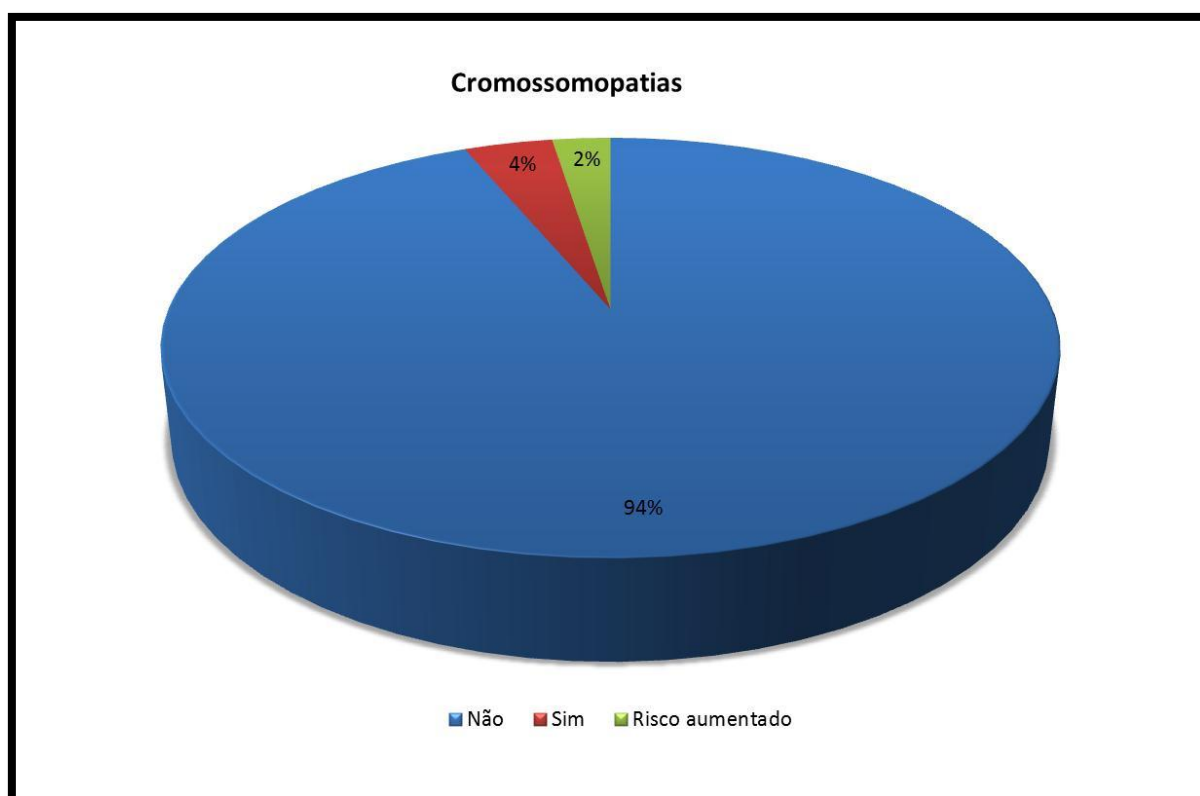


Figura 13: Distribuição de cromossomopatias na amostra .

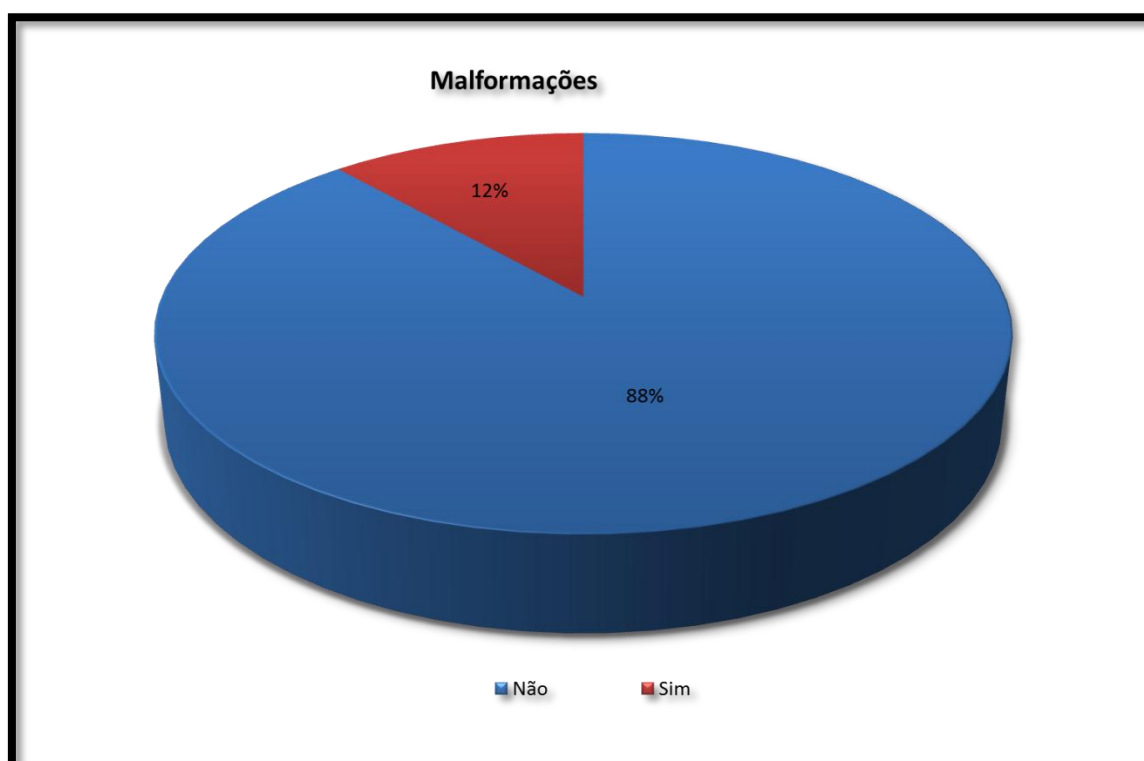


Figura 14: Distribuição de malformações nos fetos das gestantes.



Verificou-se que a média da medida do osso do nariz no grupo com patologia (grupo B) era inferior (4,3mm) à do grupo controlo (grupo A) (5,8mm) (tabela VI).

Quanto ao peso à nascença, este apresentou uma média superior nos fetos com patologia, quando comparado com os fetos do grupo normal (tabela VI). Contudo esta discrepância pode ser justificada pelo menor número de fetos em que o peso foi avaliado (3), uma vez que cinco gestações foram interrompidas.

Relativamente ao tamanho do fémur, perímetro cefálico, cerebelo e diâmetro biparietal, estes obtiveram valores superiores no grupo normal comparativamente ao grupo com patologia. O mesmo não se verificou em relação ao perímetro abdominal, translucência da nuca, prega da nuca, onde os valores para o grupo com patologia foram superiores. (tabela II)

Tabela II: Comparação dos parâmetros avaliados entre os grupos A (normal) e B (patologia).

		Grupo	
		A	B
Osso próprio do nariz	Valid N	71	8
	Mean	5,779	4,300
	Median	5,900	4,955
	Minimum	2,000	,000
	Maximum	7,600	6,400
	Standard Deviation	,951	2,040
Peso à nascença	Valid N	63	3
	Mean	2,955	3,348
	Median	3,055	3,515
	Minimum	,680	2,820
	Maximum	4,225	3,710
	Standard Deviation	,679	,468
Tamanho do fémur	Valid N	69	8
	Mean	33,0406	31,9500
	Median	33,0000	32,4500
	Minimum	28,8000	29,1000
	Maximum	37,4000	34,3000
	Standard Deviation	2,0033	1,9690
Perímetro Cefálico	Valid N	71	8
	Mean	176,0	170,3
	Median	176,6	172,7

Perímetro ABD	Minimum	159,6	146,0
	Maximum	199,3	179,5
	Standard Deviation	8,5	10,4
	Valid N	69	7
	Mean	153,9710	154,1286
Translucência nucal	Median	153,5000	154,7000
	Minimum	133,4000	138,8000
	Maximum	175,3000	168,6000
	Standard Deviation	8,7709	9,5290
	Valid N	53	4
Prega da nuca	Mean	1,6	2,1
	Median	1,4	2,1
	Minimum	,8	1,6
	Maximum	2,7	2,5
	Standard Deviation	,5	,5
Cerebelo	Valid N	38	3
	Mean	4,0	6,2
	Median	4,1	5,9
	Minimum	1,7	4,7
	Maximum	6,0	8,0
Diâmetro Biparietal	Standard Deviation	1,0	1,7
	Valid N	59	2
	Mean	20,8	20,7
	Median	20,7	20,7
	Minimum	18,8	20,7
	Maximum	23,5	20,7
	Standard Deviation	1,0	,0
	Valid N	71	8
	Mean	47,6	45,9
	Median	48,1	46,7
	Minimum	42,0	37,6
	Maximum	53,9	50,8
	Standard Deviation	2,8	4,0

Dos resultados obtidos apenas foram encontrados valores estatisticamente significativos para os parâmetros osso nasal e espessura da prega da nuca. (tabela III).

Tanto para a medida do osso próprio do nariz como para a da prega da nuca, rejeitou-se a hipótese nula (valor  $p < 0,05$ ), significando que existem diferenças estatisticamente significativas nos valores medianos entre os grupos com e sem patologia, no sentido em que o grupo sem patologia apresenta valores

medianos superiores e inferiores quando comparado com o grupo com patologia, respectivamente. (figuras 15 e 16)

Tabela III: Teste independente de Mann-Whitney U.

<b>Hypothesis Test Summary</b>				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Osso próprio do nariz is the same across categories of patologia.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,017	Reject the null hypothesis.
2	The distribution of Peso à nascença is the same across categories of patologia.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,255 <sup>1</sup>	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of Tamanho do fêmur is the same across categories of patologia.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,193	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of Perímetro Cefálico is the same across categories of patologia.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,232	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of Perímetro ABD is the same across categories of patologia.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,767	Retain the null hypothesis.
6	The distribution of Translucência nuchal is the same across categories of patologia.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,089 <sup>1</sup>	Retain the null hypothesis.
7	The distribution of Prega da nuca is the same across categories of patologia.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,016 <sup>1</sup>	Reject the null hypothesis.
8	The distribution of Cerebelo is the same across categories of patologia.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,919 <sup>1</sup>	Retain the null hypothesis.
9	The distribution of Diâmetro Biparietal is the same across categories of patologia.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,205	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

<sup>1</sup>Exact significance is displayed for this test.

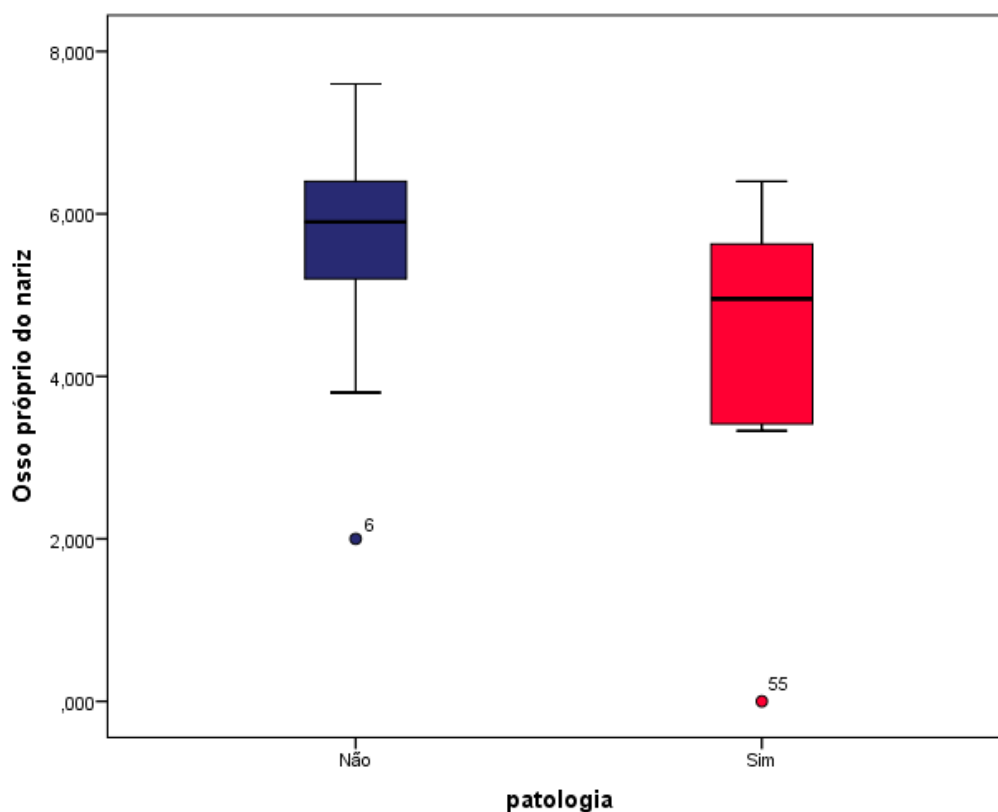


Figura 15: Distribuição das medidas do osso próprio do nariz nos grupos A e B.

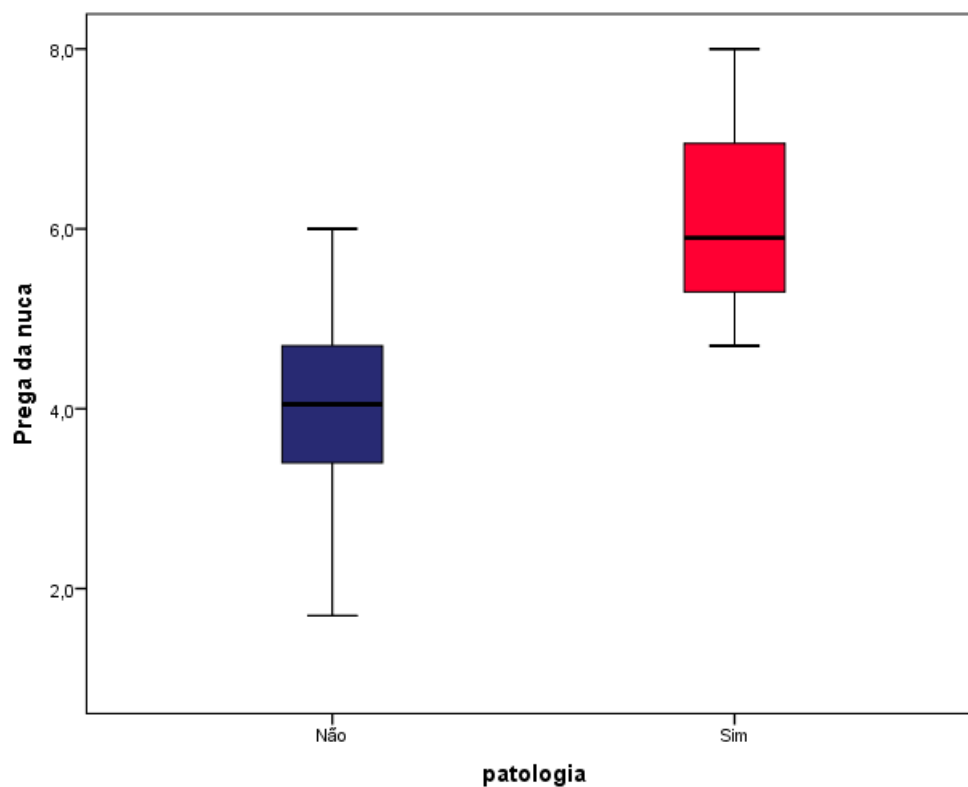


Figura 16: Distribuição das medidas da espessura da prega da nuca nos grupos A e B.

Quando se analisaram as gestações interrompidas, em relação ao osso do nariz, verificou-se que a sua medida (3,6 mm) nestas era inferior ao das gestações não interrompidas (5,8 mm). A avaliação do perímetro cefálico também apresentou valores um pouco inferiores nas gestações interrompidas, quando comparados com os das gestações não interrompidas. A translucência da nuca apresentou valores superiores nas gestações interrompidas, comparativamente aos das não interrompidas (tabela IV).

O teste de Mann-Whitney U foi utilizado para se tentar verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre o valor do osso do nariz e a gestação interrompida, entre o valor do perímetro cefálico e a gestação interrompida, entre o valor do diâmetro biparietal e a gestação interrompida (tabela V.)

Tabela IV: Comparação dos parâmetros analisados em gestações interrompidas e não interrompidas.

		Gestação interrompida	
		Não	Sim
Osso próprio do nariz	Valid N	66	5
	Mean	5,842	3,610
	Median	5,900	3,500
	Minimum	3,800	,000
	Maximum	7,600	6,400
	Standard Deviation	,844	2,365
Tamanho do fêmur	Valid N	64	5
	Mean	33,0750	31,0200
	Median	33,0000	30,1000
	Minimum	28,8000	29,1000
	Maximum	37,4000	33,8000
	Standard Deviation	1,9081	1,9018
Perímetro Cefálico	Valid N	66	5
	Mean	175,8	168,9
	Median	176,2	172,8
	Minimum	159,6	146,0
	Maximum	199,3	179,5
	Standard Deviation	8,5	13,1
Perímetro ABD	Valid N	63	5
	Mean	153,6016	152,9600
	Median	154,2000	154,0000
	Minimum	133,4000	138,8000
	Maximum	175,3000	168,6000
	Standard Deviation	8,3944	11,2902
Translucência nuchal	Valid N	51	2

Prega da nuca	Mean	1,6	2,5
	Median	1,5	2,5
	Minimum	,8	2,5
	Maximum	2,7	2,5
	Standard Deviation	,5	,0
	Valid N	35	2
	Mean	4,1	6,4
Cerebelo	Median	4,2	6,4
	Minimum	1,7	4,7
	Maximum	6,0	8,0
	Standard Deviation	1,0	2,3
	Valid N	55	1
	Mean	20,8	20,7
	Median	20,7	20,7
Diâmetro Biparietal	Minimum	18,8	20,7
	Maximum	23,5	20,7
	Standard Deviation	1,0	.
	Valid N	66	5
	Mean	47,5	45,1
	Median	47,5	46,1
	Minimum	42,0	37,6
	Maximum	53,9	50,8
	Standard Deviation	2,7	5,0

Tabela V: Teste independente de Mann-Whitney U.

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Osso próprio do nariz is the same across categories of Gestação interrompida.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,010 <sup>1</sup>	Reject the null hypothesis.
2	The distribution of Perímetro Cefálico is the same across categories of Gestação interrompida.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,374 <sup>1</sup>	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of Diâmetro Biparietal is the same across categories of Gestação interrompida.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,265 <sup>1</sup>	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

<sup>1</sup>Exact significance is displayed for this test.

Com um intervalo de confiança de 95%, podemos concluir que existiam diferenças estatisticamente significativas na medida do osso próprio do nariz entre os grupos de gestação interrompida e não interrompida ( $p < 0,05$ ).

Nos fetos resultantes de gestações interrompidas, encontraram-se valores significativamente inferiores do osso do nariz relativamente aos presentes nas gestações levadas a termo. (figura 17) O mesmo não se verificou para o perímetro cefálico e diâmetro biparietal, onde não se encontraram diferenças significativas. (tabela V)

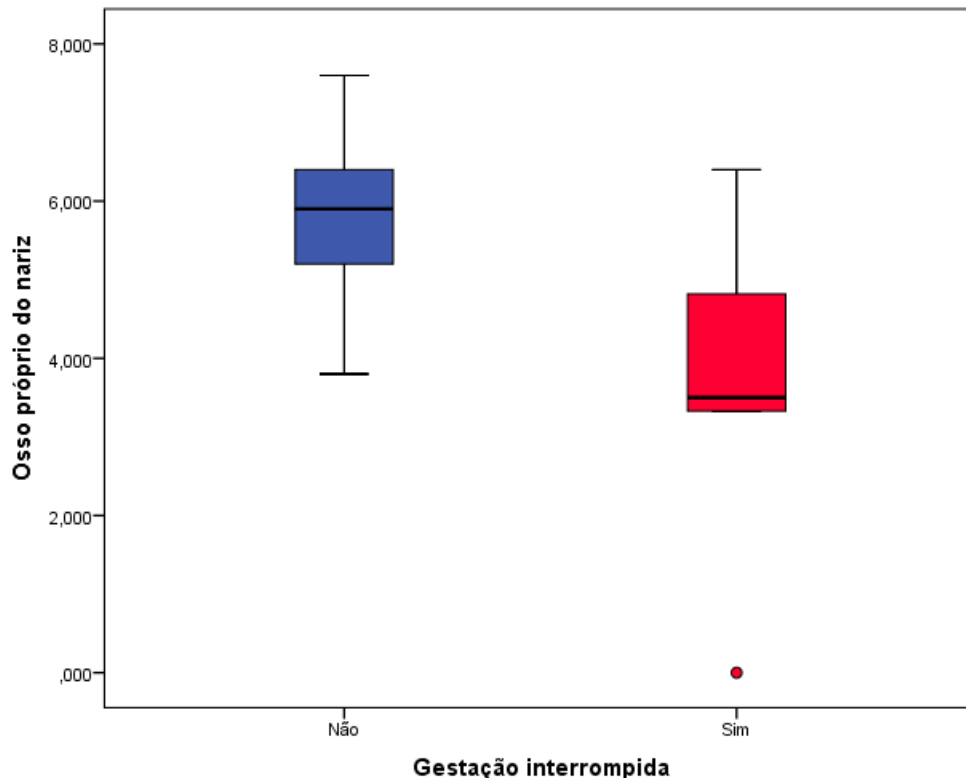
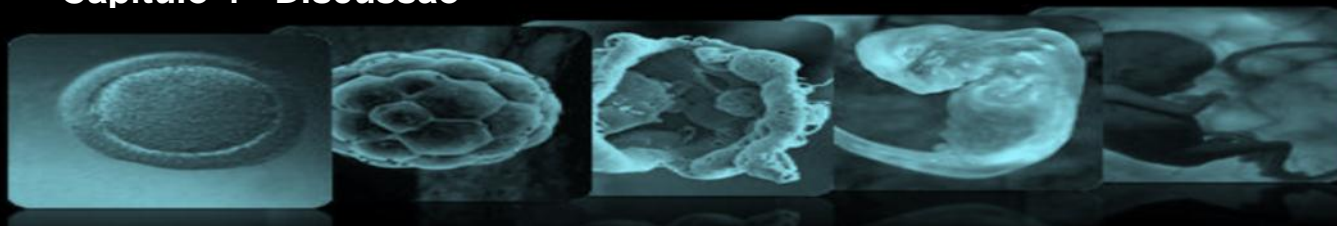


Figura 17: Relação entre o valor do osso próprio do nariz e a existência ou não de gestação interrompida.

## **Capítulo 4 - Discussão**





#### 4. Discussão

Os resultados demonstraram que a média de idades das progenitoras é de aproximadamente 31 anos.

Na amostra, resultante de uma população com 20 semanas de gestação, verificou-se no rastreio um risco aumentado para cromossomopatias em 6,3%, com confirmação de 3,8% e 2,5% de falsos positivos. Ressalta desta avaliação uma baixa percentagem de falsos positivos, relativos aos 4-5% descritos na literatura, sem que tivesse ocorrido falsos negativos. Estes resultados demonstram a eficácia do rastreio das aneuploidias e malformações fetais (11,5%) que assenta essencialmente num estudo ecográfico rigoroso.

A medida do osso próprio do nariz, da TN e da prega da nuca são e foram sempre, neste estudo, considerados os marcadores mais importantes para detecção de aneuploidias ou anomalias genéticas.[11] Relativamente ao osso nasal, encontraram-se de fato diferenças estatisticamente significativas entre a sua medida e a presença de patologia, apresentando-se os valores no grupo B inferiores aos do grupo A. Benoit et al verificaram que em 45% dos fetos com Trissomia 21 o osso próprio do nariz se encontrava ausente ou hipoplásico. [14] Kagan et al mostraram que em 59,8% dos fetos com Trissomia 21, 52% dos fetos com Trissomia 18 e 45% dos fetos com Trissomia 13, o osso do nariz estava ausente ou hipoplásico. [13]

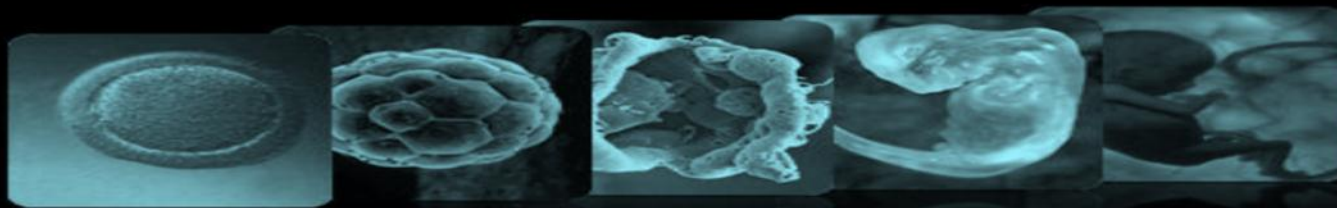
No que diz respeito à prega da nuca, também este marcador mostrou ter efectivamente diferenças significativas entre o grupo normal (A) e o grupo com patologia (B), tendo este último valores superiores. Geipel et al também mostraram que em 32,4% dos fetos com Síndrome de Down e em 17,6% de outras aneuploidias se verificava um aumento da prega da nuca. [11] No nosso estudo, o mesmo não se verificou em relação à translucência da nuca que, apesar de possuir uma média superior no grupo B, não mostrou ser uma diferença estatisticamente significativa. Este fato foi também verificado por Cicero et al num dos seus estudos. [19]

O nosso estudo demonstrou também diferenças estatisticamente significativas entre as medidas do osso próprio do nariz e o grupo de gestações interrompidas, onde os valores foram inferiores neste último. Em apenas um dos casos das gestações interrompidas, correspondente à Síndrome de Patau, havia mesmo agenesia do osso próprio do nariz. Muitos outros investigadores verificaram que ausência ou hipoplasia do osso do nariz cursava com a existência de aneuploidias.[11, 13, 16] Geipel et al verificou no seu estudo que o osso do nariz estava ausente ou hipoplásico em 47,1% dos fetos portadores de aneuploidias. [11]


Das oito patologias encontradas na amostra, todas as que possuíam alteração do cariótipo foram gestações interrompidas, excepto o mosaicismo da Síndrome de Turner, em que o osso do nariz foi normal, tal como Kagan et al mostraram que a ausência/hipoplasia do nariz não é uma característica desta alteração genética. [13]

Entre as gestações interrompidas e as não interrompidas também se avaliaram o perímetro cefálico e o diâmetro biparietal. Contudo não se encontraram diferenças estatisticamente significativas ao contrário de Guis et al que concluíram haver uma relação direta entre o comprimento do osso do nariz, perímetro abdominal, diâmetro biparietal e comprimento do fémur. [16]

## **Capítulo 5 – Conclusões**



## **5. Conclusões**



Este estudo, demonstra uma relação estatisticamente significativa entre a medida do osso próprio do nariz e a existência de síndromes e/ou alterações genéticas com manifestações orofaciais.

Verificou-se também que a prega da nuca é um marcador importante na detecção das mesmas, o que já não aconteceu com a translucência da nuca, que não teve peso estatístico significativo na mesma amostra populacional estudada.

Apesar de esta amostra ser limitada, este estudo demonstrou a importância dos referidos marcadores (osso do nariz e prega da nuca), no rastreio e diagnóstico das aneuploidias e malformações fetais e no prognóstico da gravidez.

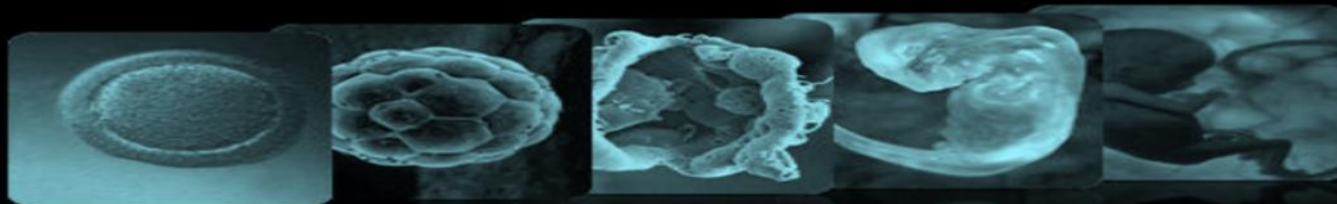
Este estudo suscita a problemática de se tornar necessária em relação à TN uma maior afrição da sua importância como marcador isolado no rastreio das aneuploidias e malformações fetais do 1º trimestre, tal como Cicero et al chamaram a atenção. Julgamos necessário, nesta perspetiva, determinar novos valores de referência para as suas medidas e percentis, e que as avaliações ecográficas estabeleçam inequivocamente a fronteira entre os valores muito aumentados de TN e o higroma cístico.

No âmbito da Medicina Dentária este estudo é relevante pelas suas conclusões e pelo estímulo à sua continuidade, na medida em que o crescimento craniofacial é directamente influenciado na maioria dos síndromes e alterações genéticas.

O médico dentista tem o lugar privilegiado para informar as utentes grávidas e, na pré-concepção, acerca dos possíveis problemas orofaciais no seu descendente, nomeadamente na sua prevenção e tratamento.

Este estudo contribui para obter os conhecimentos necessários, que permitem alertar para possíveis diagnósticos ainda não estabelecidos, em fases já adiantadas da vida extra-uterina, infância e adolescência.

## Capítulo 6 - Bibliografia



## 6. Bibliografia

1. Sadler, T. *Langman Embriologia Médica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
2. Lewis, R. *Human Genetics: concepts and applications*. 7ª Ed. New York: Mc GRAW-HILL International Edition; 2007. p: 56-62.
3. Acloque, H., et al., *Reciprocal repression between Sox3 and snail transcription factors defines embryonic territories at gastrulation*. Dev Cell, 2011. **21**(3): p. 546-58.
4. Alfarra, H.; Alfarra, S.; Sadiq, M. *Neural tube defects between folate metabolism and genetics*. Indian J Hum Genet, 2011. **17**(3): p. 126-31.
5. Radulescu, M.; Ulmeanu, E.; Nedelea, M.; Oncescu, A. *Prenatal ultrasound diagnosis of neural tube defects. Pictorial essay*. Med Ultrason, 2012. **14**(2): p. 147-53.
6. Chung, D. et al. *Agenesia do nariz: relato de caso*. Rev. Bras. Otorrinolaringol, 2002. **68**(4): p. 581-5.
7. Muñoz, M.G.d.F.a.A.C., *Histología y embriología bucodental*. 2ª Edição ed 2002.
8. Kouskoura, T., et al. *The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2011. **121**(7-8): p. 636-46.
9. Sommerlad, M., et al., *Detection of lip, alveolar ridge and hard palate abnormalities using two-dimensional ultrasound enhanced with the three-dimensional reverse-face view*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **36**(5): p. 596-600.
10. Regateiro, F. *Manual de Genética Médica*. 1ª Ed; Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2003. p. 307-316.
11. Geipel, A., et al., *Nuchal fold thickness, nasal bone absence or hypoplasia, ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **35**(5): p. 535-9.
12. Persico, N., et al., *Prenasal thickness in trisomy-21 fetuses at 16-24 weeks of gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(6): p. 751-4.
13. Kagan, K.O., et al., *Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **33**(3): p. 259-64.
14. Benoit, B.; Chaoui, R. *Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **25**(1): p. 19-24.
15. Persico, N., et al., *Nasal-bone length in euploid fetuses at 16-24 weeks' gestation by three-dimensional ultrasound*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **36**(3): p. 285-90.
16. Guis, F., et al., *Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1995. **5**(5): p. 304-7.
17. Teoh, X.; Tan, T.; Chow, K.; Lee, I., *Prenatal diagnosis of cri-du-chat syndrome: importance of ultrasonographical markers*. Singapore Med J, 2009. **50**(5): p. e181-4.
18. Tuxen, A., et al., *A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. **22**(1): p. 22-6.
19. Cicero, S., et al., *Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. **21**(1): p. 15-8.